

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 31 06 984 A 1

⑤ Int. Cl. 3:
A 61 K 9/22

② Aktenzeichen: P 31 06 984.3
② Anmeldetag: 25. 2. 81
④ Offenlegungstag: 18. 2. 82

③ Unionspriorität: ② ③ ③
27.02.80 JP P23878-80

⑦ Anmelder:
Japan Atomic Energy Research Institute, Tokyo, JP

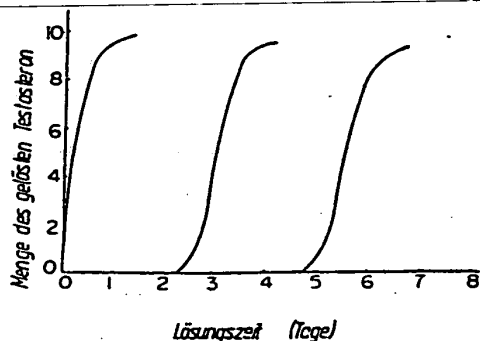
⑦ Vertreter:
Fechner, J., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5202 Hennef

⑦ Erfinder:
Kaetsu, Isao; Yoshida, Masaru, Takasaki, Gunma, JP

⑤ Verfahren zur Herstellung eines mehrschichtigen Verbundstoffs mit Langzeit-Freigabe

Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines mehrschichtigen Verbundstoffs mit langsamer Wirkstoff-Freigabe beschrieben. Es besteht darin, daß man in einer ersten Stufe wenigstens eine physiologisch aktive Substanz mit wenigstens einem unterkühlbaren polymerisierbaren Vinylmonomeren oder wenigstens einer natürlichen oder synthetischen polymeren Substanz oder deren Mischung mischt, das Gemisch formt und unter Bildung eines Verbundstoffs physikalisch behandelt, in einer zweiten Stufe auf den Verbundstoff eine Beschichtung aus wenigstens einer Komponente wie in der ersten Stufe, jedoch ohne die aktive Substanz bildet und den Verbundstoff physikalisch behandelt, so daß auf seiner Oberfläche eine Schicht ohne die aktive Substanz entsteht, in einer dritten Stufe auf der Oberfläche des beschichteten Verbundstoffs eine weitere Beschichtung aus wenigstens einer physiologisch aktiven Substanz und wenigstens einer Komponente wie in der ersten Stufe bildet und den Verbundstoff unter Bildung einer Schicht mit eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz physikalisch behandelt, und die zweite und dritte Stufe wahlweise wiederholt.

(31 06 984 -



DE 31 06 984 A 1

DE 31 06 984 A 1

Dr. Joachim Fechner
PATENTANWALT

3106984

Im Bröltal 78
5202 Hennes 1
Telefon (02242) 5478

Japan Atomic Energy Research Institute
Tokyo, Japan

Verfahren zur Herstellung eines mehr-
schichtigen Verbundstoffs mit Langzeit-Freigabe

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines mehrschichtigen Verbund-
stoffs mit langsamer Freigabe, dadurch gekennzeichnet, daß man
in einer ersten Stufe eine oder mehrere physiologisch
aktive Substanzen mit einer Komponente aus der Gruppe mischt, die
aus einer oder mehreren unterkühlbaren polymerisierfähigen Vinylmono-
meren, einer oder mehreren natürlichen oder synthetischen polymeren
Substanzen und deren Mischung besteht, und dem Gemisch eine bestimmte
Form gibt und es unter Bildung eines Verbundstoffs mit langsamer
Freigabe einer physikalischen Behandlung unterzieht,

~~in einer zweiten Stufe auf der Oberfläche des langsam~~
freigebenden Verbundstoffs eine Beschichtung bestimmter Dicke aus
einer Komponente aus der Gruppe bildet, die aus einer oder mehreren
unterkühlbaren polymerisierfähigen Vinylmonomeren, einer oder mehreren
natürlichen oder synthetischen polymeren Substanzen und deren Mischung
besteht, und den langsam freigebenden Verbundstoff dann einer physika-
lischen Behandlung unterzieht, so daß auf seiner Oberfläche eine
Schicht ohne Einschluß von physiologisch aktiver Substanz gebildet
wird,

130067/0556

in einer dritten Stufe auf der Oberfläche des langsam freigebenden Verbundstoffs mit der in der zweiten Stufe gebildeten Schicht eine Beschichtung bestimmter Dicke aus einem Gemisch bildet, das aus einem oder mehreren physiologisch aktiven Substanzen und einer Komponente aus der Gruppe besteht, die aus einer oder mehreren unterkühlbaren, polymerisierfähigen Vinylmonomeren, einer oder mehreren natürlichen oder synthetischen polymeren Substanzen und deren Mischung besteht, und den Verbundstoff dann einer physikalischen Behandlung unter Bildung einer Schicht mit eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz unterzieht,

und die zweite und dritte Stufe wahlweise so oft wie gewünscht wiederholt, so daß Schichten mit und ohne Einschluß von physiologisch aktiver Substanz miteinander abwechseln.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalische Behandlung eine Erwärmung auf eine Temperatur zwischen Zimmertemperatur und 100 °C, vorzugsweise zwischen 30 und 90 °C ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalische Behandlung eine Bestrahlung mit Licht oder ionisierenden Strahlen bei einer Temperatur zwischen -20 und -130 °C, vorzugsweise zwischen -70 und -100 °C, ist.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines mehrschichtigen Verbundstoffs mit langsamer Freigabe eines Wirkstoffs. Insbesondere betrifft die Erfindung einen mehrschichtigen Verbundstoff mit langsamer Freigabe, in dem Schichten mit darin eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz mit Schichten ohne Einschluß von physiologisch aktiver Substanz abwechseln.

Die Figuren 1 bis 3 sind graphische Darstellungen von Versuchsergebnissen, die zeigen, wie verschiedene physiologisch aktive Substanzen aus den nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten, langsam freigebenden Verbundstoffen gelöst wurden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines mehrschichtigen Verbundstoffs mit Langzeit-Freigabe des Wirkstoffs. Insbesondere betrifft die Erfindung einen mehrschichtigen Verbundstoff mit Langzeit-Freigabe, in dem Schichten mit darin eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz und Schichten ohne Einschluß einer physiologisch aktiven Substanz miteinander abwechseln.

Es wurden mehrere Vorschläge für einen Verbundstoff gemacht, der eine physiologisch aktive Substanz in einem Polymer oder ähnlichen Materialien eingeschlossen enthält und diese physiologisch aktive Substanz mit einer geregelten Geschwindigkeit langsam freigibt (dieser Verbundstoff wird in der vorliegenden Anmeldung als ein "Verbundstoff mit Langzeit-Freigabe" bezeichnet), sowie auch Vorschläge für ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Verbundstoffs mit Langzeit-Freigabe. Die Anmelderin hat ebenfalls

eine grundlegende Erfindung und Verbesserungserfindungen auf diesem Gebiet gemacht. Der herkömmliche Verbundstoff mit Langzeit-Freigabe weist eine in Protein und einer natürlichen oder synthetischen Polymermatrix dispergierte, fixierte und eingeschlossene physiologisch aktive Substanz auf und kann diese physiologisch aktive Substanz langsam und kontinuierlich mit geregelter Geschwindigkeit freigeben. Der Verbundstoff ist jedoch auf Grund seiner Struktur nicht zu einer intermittierenden Freigabe der physiologisch aktiven Substanz, d.h. zur Freigabe der Substanz in Intervallen, befähigt. Einige physiologisch aktive Substanzen werden jedoch im Körper in Intervallen erzeugt, und es gibt physiologisch aktive Substanzen, die zweckmäßigerweise in Intervallen freigegeben werden sollten, wenn man sie dem lebenden Gewebe eingegeben hat. Die vorliegende Erfindung ist das Ergebnis unserer Bemühungen, diese Aufgabe zu lösen.

Grundsätzlich besteht das erfindungsgemäße Verfahren aus Folgendem: In einer ersten Stufe werden eine oder mehrere physiologisch aktive Substanzen (die nachfolgend in einigen Fällen als "Komponente A" bezeichnet werden) mit einer Matrixkomponente aus der Gruppe gemischt, die aus einer oder mehreren natürlichen oder synthetischen polymeren Substanzen (die nachfolgend in einigen Fällen als "Komponente B" bezeichnet werden), einer oder mehreren unterkühlenden polymerisierfähigen Vinylmonomeren (die nachfolgend in einigen Fällen als "Komponente C" bezeichnet werden) und einer Mischung von ihnen besteht, und das Gemisch wird in eine vorbestimmte Gestalt gebracht und einer geeigneten, von der Matrixkomponente abhängenden physikalischen Behandlung unterzogen, um die Matrixkomponente zu verändern oder zu polymerisieren und so einen Verbundstoff mit lang-

samer Freigabe zu bilden, der die Komponente A in der Matrix eingeschlossen enthält; in einer zweiten Stufe wird eine Beschichtung bestimmter Dicke aus Komponente B und/oder Komponente C auf der Oberfläche eines Kerns aus dem in der ersten Stufe hergestellten, langsam freigebenden Verbundstoff gebildet, und der Kern wird einer von der Komponente B oder C abhängenden geeigneten physikalischen Behandlung unterworfen, um die aufgetragene Beschichtung zu modifizieren oder polymerisieren, so daß auf der Kernoberfläche eine Schicht gebildet wird, in der keine physiologisch aktive Substanz eingeschlossen ist (diese Schicht wird nachfolgend als eine "Intervallschicht" bezeichnet); und in einer dritten Stufe wird auf der Oberfläche der Intervallschicht eine Beschichtung bestimmter Dicke aus einem aus den Komponenten A, B und/oder C bestehenden System gebildet, und der Verbundstoff wird einer von der Komponente B oder C abhängenden geeigneten physikalischen Behandlung zur Modifizierung oder Polymerisation der Komponente B oder C unterworfen, so daß auf der Oberfläche der Intervallschicht eine Schicht gebildet wird, in der die physiologisch aktive Substanz eingeschlossen ist. Durch das eben beschriebene grundsätzliche Verfahren der Erfindung wird ein dreischichtiger Verbundstoff mit Langzeit-Freigabe hergestellt, der aus einem Kern mit eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz, einer Intervallschicht ohne eingeschlossene physiologisch aktive Substanz und einer Außenschicht mit eingeschlossener physiologisch aktiver Substanz besteht. Man kann einen Langzeit-Freigabe-Verbundstoff aus vier oder mehr Schichten dadurch herstellen, daß man die zweite und dritte Stufe so oft wie gewünscht wiederholt.

Der Aufbau des nach dem erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Verbundstoffs mit verzögerter Freigabe und die angewandten physikalischen Behandlungen werden nachfolgend näher beschrieben.

Wie oben erwähnt, benutzt das erfindungsgemäße Verfahren die Komponente B und/oder Komponente C als Matrixkomponente, in der die physiologisch aktive Substanz dispergiert, fixiert und eingeschlossen ist, und als Komponente der Intervallschicht. Demgemäß kann die Schicht für die Aufnahme der physiologisch aktiven Substanz aus den Komponenten A und B, den Komponenten A und C oder den Komponenten A, B, und C bestehen. Die Intervallschicht, in der keine physiologisch aktive Substanz eingeschlossen ist, kann aus der Komponente B oder C oder aus den beiden Komponenten B und C bestehen. Beispiele für die Komponente B sind u.a. natürliche Polymere, wie Gelatine, Agar, Kollagen, Peptid, Albumin, sowie synthetische Polymere, wie Polystyrol, Vinylacetatharz, Polymethylmethacrylat, Polyvinylpyrrolidon, Styrol-Methylmethacrylat-Copolymer, Methylmethacrylat-Methacrylsäure-Copolymer, 2-Methyl-5-vinylpyridin-Methylacrylat-Methacrylat-Copolymer, Methylacrylat-Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, Polyvinylalkohol, Zelluloseacetatphthalat, Zelluloseacetat, Dimethylaminoäthylmethacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer, Styrol-Maleinsäure-Copolymer, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxyäthylmethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat und Methylzellulose.

Wenn die Komponente B ein natürliches Polymer ist, kann sie durch eine von mehreren physikalischen Behandlungen modifiziert werden; eine Wärmebehandlung ist besonders zweckmäßig, weil sie einfach ist und keine Verunreinigungen bildet. Die Modifizierung durch Wärme erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen Zimmertem-

peratur und 100 °C, vorzugsweise zwischen 30 und 90 °C. Selbstverständlich steht die Temperatur in Beziehung zu der Dauer der Wärmebehandlung und kann mit dieser variiert werden. Wenn die Komponente B ein synthetisches Polymer ist, kann die Beschichtung auf der Kernoberfläche dadurch gebildet werden, daß man den Kern in eine Lösung des Copolymers in einem organischen Lösungsmittel eintaucht.

Die Komponente C oder das unterkühlbare polymerisierfähige Vinylmonomer ist ein Monomer, das bei einer Temperatur unter 0 °C und über dem Glasübergangspunkt nicht kristallisiert und unterkühlt wird und das für einen Polymerisationstemperaturbereich unter 0 °C bei einer etwa 50 °C über dem Glasübergangspunkt liegenden Temperatur eine maximale Anfangspolymerisationsgeschwindigkeit aufweist. Beispiele für die Komponente C sind u.a. Hydroxyäthylmethacrylat, Hydroxyäthylacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxypropylacrylat, Hydroxybutylmethacrylat, Hydroxybutylacrylat, Glykoldimethacrylat, Triäthylenglykoldimethacrylat, Polyäthylenglykol-#200-dimethacrylat, Polyäthylenglykol-#400-dimethacrylat, Polyäthylenglykol-#600-dimethacrylat, Diäthylenglykoldiacrylat, Diäthylenglykoldimethacrylat, Triäthylenglykoldiacrylat, Polyäthylenglykol-#200-diacrylat, Polyäthylenglykol-#400-diacrylat, Polyäthylenglykol-#600-diacrylat, Trimethylolpropantrimethacrylat, Trimethyloläthantrimethacrylat, Trimethylolpropan-triacrylat, Trimethyloläthantriacrylat und Glycidylmethacrylat.

Die physikalische Behandlung zur Polymerisation der Komponente C besteht in einer Bestrahlung mit Licht oder ionisieren-

den Strahlen bei tiefen Temperaturen. Es gibt keine besondere Beschränkung des Typs der ionisierenden Strahlung, und eine Bestrahlung mit hoher Durchdringungskraft, wie Gamma-Strahlen aus ^{60}Co und Beta-Strahlen aus ^{89}Sr werden bevorzugt. Die anzuwendende Gesamtdosis liegt im allgemeinen in dem Bereich von 5×10^4 bis 5×10^6 R, vorzugsweise bei etwa 1×10^6 R. Die Bestrahlungstemperatur liegt im allgemeinen in dem Bereich von -20 bis -130 °C, vorzugsweise in dem Bereich von -70 bis -100 °C. Ein Vorteil bei der Polymerisierung der Komponente C bei einer tiefen Temperatur in dem oben angegebenen Bereich besteht darin, daß langsam freigebende Verbundstoffe verschiedener Gestalt hergestellt werden können, in denen die physiologisch aktive Substanz gleichmäßig verteilt ist, ohne daß sie während der Behandlung ihre Aktivität einbüßt. Wenn die Matrix oder die Intervallschicht entweder alleine aus der Komponente C oder aus Komponente C in Verbindung mit Komponente B besteht, wird aus den oben angegebenen Gründen die Komponente C durch eine physikalische Behandlung polymerisiert, die in einer Bestrahlung mit Licht oder ionisierenden Strahlen besteht.

Beispiele für die Komponente A oder die physiologisch

aktive Substanz, die erfindungsgemäß eingesetzt werden kann, sind u.a. Bleomycin-Hydrochlorid, Mitomycin C, Carbazylchinon, Rhomstin, Thioinosin, Citarabin, Fluorouracil, 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, Citotein, Chlorambutyl, Dibrommannit, Thio-TEPA, Cyclophosphamid, Acetylurin, Noradrenalin, Serotonin, Callicrein, Gastrin, Secretin, Adrenalin, Insulin, Glucagon, β -Methazon, Indometasin, ACTH, Wachstumshormon, Gonadotrophin, Oxytocin, Vasopressin, Thyroxin, Testicularhormon, Vesicularhormon, Lutealhormon, Adrenal-Cortical-

130067/0556

Hormon, Prostaglandin, Antihistamine, Blutdrucksenkungsmittel, Gefäßverengungsmittel, Kapillarstabilisator, Magen-/Verdauungsregler, Darmregler, Empfängnisverhütungsmittel, dermatologische Bakterio-
cide/Desinfektionsmittel, Mittel zur Behandlung parasitischer Haut-
krankheiten, entzündungshemmende Mittel, Vitamine, Enzympräparate,
Impfstoffe, Antiprotozoen-Mittel, Substanzen, die Interferon indu-
zieren, Anthelminthika (Wurmmittel), Mittel zur Behandlung von Fisch-
krankheiten, Agrochemikalien, Auxin Gibberellin, Cidocainin, Abietin-
säure, Insektenhormon, usw..

Die Erfindung wird nun im einzelnen unter Bezugnahme
auf die folgenden Beispiele näher beschrieben, die hier nur zum
Zwecke der Erläuterung angeführt sind und in keiner Weise den Umfang
der Erfindung begrenzen sollen. In den Beispielen wurden Versuche
durchgeführt, um festzustellen, wie verschiedene physiologisch aktive
Substanzen aus dem Verbundstoff mit Langzeit-Freigabe in 1000 ml
eines Mediums gelöst wurden. Die Versuche wurden entsprechend USP
XIX bei 37 °C mit einem mit 100 Umdrehungen pro Minute rotierenden
Korb durchgeführt. Wenn nichts anderes angegeben ist, beziehen sich
alle "Teile" und "%" auf das Gewicht.

Beispiel 1

Herstellung eines dreischichtigen, kugelförmigen Verbund-
stoffs mit Langzeit-Freigabe, in dem Testosteron einge-
schlossen ist

Testosteron wurde in Hydroxyäthylacrylat, das 10 % Poly-
methylemethacrylat enthielt, dispergiert, und das resultierende Gemisch

wurde tropfenweise mit einer Pipette zu Methanol gegeben (-78 °C als Trockeneistemperatur). Das Gemisch in Methanol wurde eine Stunde mit Gamma-Strahlen aus ^{60}Co bei einer Dosisrate von 5×10^5 R/h bestrahlt. Aus dem bestrahlten Gemisch wurde ein kugelförmiger Verbundstoff mit 5 mm Durchmesser gebildet, der 10 mg Testosteron enthielt. Der Verbundstoff wurde in Benzol eingetaucht, das 40 % Polystyrol enthielt, bis sich auf der Verbundstoffoberfläche eine Polystyrolbeschichtung gebildet hatte. Der Verbundstoff wurde in den Kugelmittelpunkt eines Polyäthylenbehälters gebracht, der dann mit 10 mg Testosteron und 0,15 g Hydroxyäthylmethacrylat, das 10 % Polymethylmethacrylat enthielt, beschickt wurde. Der Verbundstoff wurde auf -78 °C abgekühlt und mit 5×10^5 R Gamma-Strahlen aus ^{60}Co bestrahlt. Der bestrahlte Verbundstoff wurde in Benzol mit einem Gehalt von 40 % Polystyrol eingetaucht, um auf der Oberfläche des Verbundstoffs eine Polystyrolbeschichtung zu bilden. Schließlich wurde auf dem Verbundstoff eine Schicht aus Methylmethacrylat/Hydroxyäthylmethacrylat-Polymer gebildet, in der Testosteron enthalten war. Durch die eben beschriebene Arbeitsweise wurde ein fünfschichtiger, langsam freigebender Verbundstoff gebildet, der aus drei Schichten mit eingefügtem Testosteron und zwei Intervallschichten bestand. Der Verbundstoff hatte einen Durchmesser von 8 bis 10 mm. Es wurde ein Versuch durchgeführt, um festzustellen, wie das in dem Verbundstoff enthaltene Testosteron in Äthanol gelöst wird. Die Versuchsergebnisse sind in Figur 1 dargestellt, aus der ersichtlich ist, daß sich das Testosteron aus dem Verbundstoff in Intervallen von etwa einem Tag löste.

Beispiel 2

Herstellung eines Verbundstoffstäbchens mit eingeschlossenen Antitumormitteln

60 mg Adriamycin als Antitumormittel wurden in 1 g Trimethylolpropantrimethacrylat dispergiert. Das Gemisch wurde bei -78°C eine Stunde mit Gamma-Strahlen aus ^{60}Co bei einer Dosisrate von 5×10^5 R/h bestrahlt. Aus dem bestrahlten Gemisch wurde ein Verbundstoffstäbchen mit Langzeit-Freigabe von 0,8 cm Durchmesser und 1,2 cm Länge geformt. Auf der Oberfläche des Verbundstoffs wurde eine $40\text{ }\mu\text{m}$ dicke Polyvinylacetat-Beschichtung gebildet. Der Verbundstoff wurde mit 1 g Gelatine mit 50 mg adsorbiertem Mitomycin C, 50 mg feinteiligem Mitomycin C und 1 g Diäthylenglykoldimethacrylat mit einem Gehalt von 10 % Polystyrol gemischt. Die Mischung wurde bei -78°C mit Gamma-Strahlen aus ^{60}Co mit einer Rate von 5×10^5 R/h und einer Gesamtdosis von 1×10^6 R bestrahlt. Man erhielt ein Verbundstoffstäbchen mit verzögerter Freigabe (1,4 cm Durchmesser, 1,8 cm lang) aus drei Schichten, von denen zwei Adriamycin bzw. Mitomycin C enthielten. Es wurde ein Versuch durchgeführt, um festzustellen, wie sich Mitomycin C und Adriamycin in 1000 ml physiologischer Salzlösung lösen. Die Versuchsergebnisse sind in Figur 2 dargestellt, in der die Kurve A das Lösungsprofil des Mitomycins C und die Kurve B das Lösungsprofil des Adriamycins angeben. Aus der Figur ist ersichtlich, daß das Zeitintervall zwischen der Lösung des Mitomycins C und des Adriamycins etwa 10 Tage betrug.

130067/0556

Beispiel 3Herstellung eines Membran-Verbundstoffs mit eingeschlossenem Insulin

Eine 200 µm dicke Mylar-Folie (Mylar = Polyester aus Äthylenglykol und Terephthalsäure) wurde auf beide Ränder einer rechtwinkligen Glasplatte gelegt. Eine 5 µm dicke Zelluloseacetat-Folie von gleicher Größe wie die Glasplatte wurde quer über die Mylar-Folien gelegt. Eine 200 µm dicke Mylar-Folie wurde dann auf beide Ränder der Zelluloseacetat-Folie gebracht. Auf die Zelluloseacetat-Folie wurden zwei weitere Zelluloseacetat-Folien mit jeweils einer Mylar-Folie auf beiden Rändern aufgebracht. Auf die oberste Zelluloseacetat-Folie wurde eine rechtwinklige Glasplatte aufgelegt. Durch gegenseitige feste Verbindung der Boden- und Deckplatte mit einem Klemmer erhielt man ein sechsflächiges Gehäuse, das vier raumbildende Schichten von jeweils 200 µm Dicke und drei dazwischen liegende Zelluloseacetat-Folien von jeweils 5 µm Dicke aufwies. Die entstandenen vier Räume wurden mit 20 mg Insulin und 1 g Tri-äthylenglykoldimethacrylat mit einem Gehalt an 90 % Hydroxyäthylacrylat gefüllt. Das Gehäuse wurde auf -78 °C abgekühlt und mit Gamma-Strahlen aus ^{60}Co mit einer Rate von 5×10^5 R/h und einer Gesamtdosis von 1×10^6 R bestrahlt. Es entstand ein Membran-Verbundstoff mit verlangerter Freigabe, bestehend aus Insulin enthaltenden Schichten (200 µm dick) und Acetylzellulose-Schichten (5 µm dick). Es wurde ein Versuch durchgeführt, um festzustellen, wie sich Insulin in 1000 ml 0,2 %iger wässriger Chlorwasserstoffsäure löste. Die Versuchsergebnisse sind in Figur 3 dargestellt, aus der ersichtlich ist, daß das Zeitintervall zwischen den Insulin-Lösevorgängen etwa zwei Tage betrug.

-15-

3106984

Numm r:

3106984

Int. Cl.3:

A61K9/22

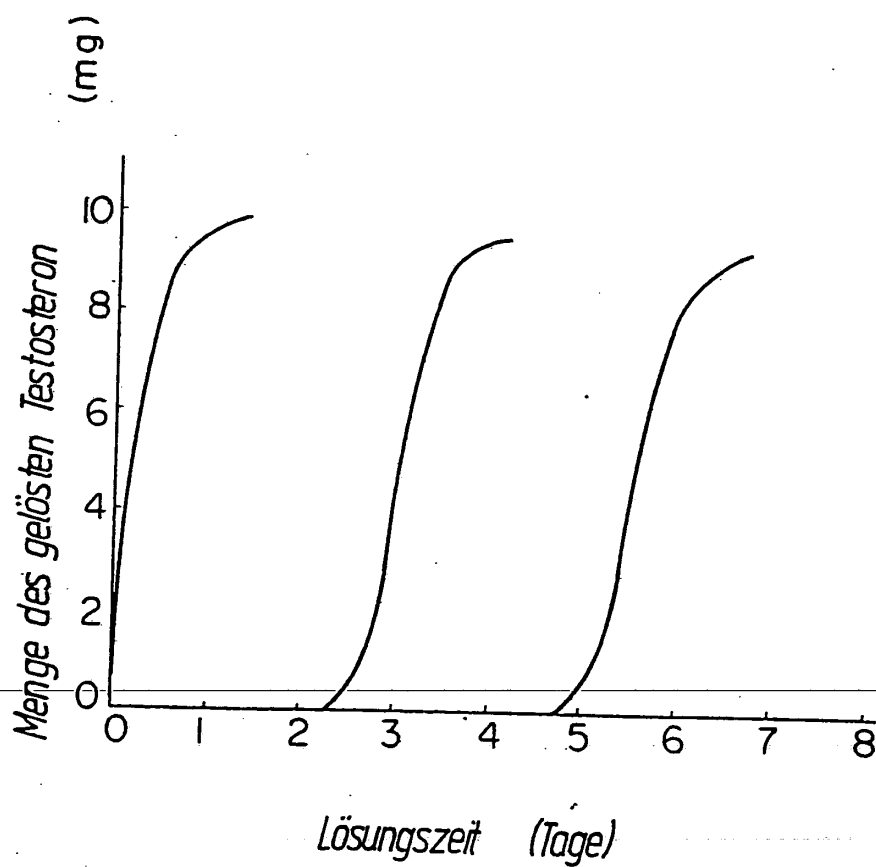
Anm ldetag:

25. F bruar 1981

Offenlegungstag:

18. Februar 1982

Fig. 1



130067/0556

